

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

POUR LE

No

791

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre-Louis GÉRARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Ancien Interne de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye
Diplômé d'Hygiène

Né le 11 mai 1907 à Berlin

DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

par les

**Injectons simultanées et prolongées, intramusculaires
d'Arsenic trivalent et de Bismuth**

(Travail de la consultation de Vénérologie
de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye)

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1936

105

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre-Louis GÉRARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Ancien Interne de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye
Diplômé d'Hygiène

Né le 11 mai 1907 à Berlin

DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

par les

**Injection simultanées et prolongées, intramusculaires
d'Arsenic trivalent et de Bismuth**

(Travail de la consultation de Vénéréologie
de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye)

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1936

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Cliniqu chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
Professeurs sans chaire	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 JUSTIN-BESANÇON, Hydro-climatolo-
 gie thérapeutique.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimen-
 tale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIERS Pathologie expérimen-
 tale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DONZELOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCC Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.
 RUPPE..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Faible témoignage de ma
grande affection et de ma
reconnaissance.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider notre
thèse et auprès de qui nous
avons trouvé le meilleur accueil.

En témoignage de notre
profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LHUERRE
Chef de service de l'Institut Prophylactique

Qui nous a confié ce travail
et nous a guidé de ses conseils.

En témoignage de notre
reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

M. le PROFESSEUR SERGENT

M. le PROFESSEUR GOSSET

M. le DOCTEUR BABONNEIX

EXTERNAT

M. le DOCTEUR KINDBERG

M. le DOCTEUR P. MOULONGUET

M. le DOCTEUR RIVET

M. le DOCTEUR CADENAT

M. le DOCTEUR BOIDIN

M. le DOCTEUR WEILL-HALLÉ

M. le DOCTEUR LOUSTE (*in memoriam*)

M. le PROFESSEUR LEMAITRE

A MES CONFÉRENCIERS

A MES MAITRES
DE L'HOPITAL DE SAINT-GERMAIN-EN-LAYE

M. le DOCTEUR J.-P. LAMARE
M. le DOCTEUR M. LARGET
M. le DOCTEUR BONNEMAISON
M. le DOCTEUR J. COURTOIS

AVANT-PROPOS

Nous nous proposons au cours de ce travail d'étudier d'après des observations cliniques les résultats obtenus par une nouvelle méthode de traitement de la syphilis.

Celle-ci consiste :

1° en injections simultanées d'un sel d'arsenic trivalent et d'un sel de bismuth uniquement par voie intramusculaire ;

2° en un traitement continu sans périodes longues de repos. Nous avons ainsi traité quelques malades pendant de nombreux mois sans aucune interruption.

Les résultats ont été très encourageants.

Nous rappellerons rapidement l'historique de la question.

Nous exposerons de quelle façon nous avons suivi nos malades et nous vous soumettrons leurs observations classées suivant les différentes étapes de la syphilis. Nous discuterons les résultats ; enfin nous présenterons nos conclusions.

Indépendant de toute école de syphiligraphie nous avons seulement le désir d'y apporter des faits indiscutables, de voir leur valeur et leur conséquence. Nous savons déjà cependant qu'une plus longue expérience serait nécessaire pour juger de la généralisation de cette méthode.

INTRODUCTION

Dans la thérapeutique courante actuelle de l'infection tréponémique et en attendant que les chimistes découvrent, en liaison avec les physiologistes, les biologistes et les médecins d'autres métaux doués d'une action heureuse contre l'état de syphilisation expérimentale et humaine les praticiens doivent se contenter d'un trop court clavier médicamenteux, du trépied : mercure, arsenic et bismuth.

Dans une première période extrêmement reculée d'ailleurs on ne connaissait que l'action heureuse du mercure. Mais très tôt on avait déjà pensé à l'association thérapeutique pour renforcer son action. Gibert avait administré le mercure en combinaison avec de l'iode. Cette heureuse association est encore adoptée actuellement et l'on connaît la faveur dont jouit même maintenant son sirop.

Avec la découverte des dérivés arsenicaux, notamment avec le 606 d'Ehrlich, de nombreux espoirs ont été caressés. Ce produit difficile à manier présentait une technique d'injection très délicate. Elle a été la cause de nombreux accidents. Ravaut, constatant

l'échec de la *therapia sterelisans magna* adjoignit par prudence au 606 dès le début du traitement le mercure que seul, grâce à son ancienneté, on pouvait manier avec prudence et avec sûreté.

Ainsi fut instituée la méthode du premier traitement mixte simultané ; les malades après avoir bénéficié d'un spirillicide puissant restaient sous l'influence d'une médication antitreponémique.

Mais on ne put jamais supprimer les arsénorésistances. Bien plus on s'aperçut que si le mercure complétait efficacement l'action arsenicale, l'arsenic de son côté, par une action curative sur certains accidents dus au mercure, atténuait l'action toxique de celui-ci.

Cependant on peut dire qu'il est possible d'obtenir par le traitement mixte arsenic-mercure des résultats que l'on n'aurait jamais eus avec l'un ou l'autre des médicaments pris isolément. Il convient de préciser que la plupart des auteurs faisaient alterner les deux métaux dans le temps plutôt que de les injecter simultanément. Les premiers résultats heureux furent accueillis avec satisfaction. L'espoir de la victoire thérapeutique s'accrut rapidement mais il fallut bien avouer par la suite que certains cas résistaient farouchement à ce nouvel assaut conjugué.

En effet en 1913, Gaucher et Lévy-Franckel écrivaient : « le 606 ne blanchit pas la syphilis » ; mais dans aucun des cas cités, les doses injectées ne dépassaient

guère 3 gr. de 606. Elles étaient le plus souvent très inférieures à ce chiffre ; de plus ces doses étaient plus ou moins espacées et la cure était presque toujours unique.

Une grande partie des échecs venait soit de la nécessité d'interrompre le traitement entre les doses de 606 d'où rechute grave, soit du fait des accidents d'intolérance, soit encore du fait des arsénorésistances.

Pourquoi donc attendre d'avoir constaté que la syphilis ne cédait pas à la médication arsenicale seule et laisser l'infection progresser et s'organiser en foyers profonds encore plus difficiles à réduire : alors qu'il est si simple de faire bénéficier le malade *dès le début* de l'association médicamenteuse simultanée ?

Dès 1912, Ravaut s'inquiétait « des accidents nerveux beaucoup plus nombreux et plus graves qu'autrefois ». Avec l'apparition du novarsénobenzène et la prolongation des traitements les accidents nerveux sont plus rares, mais la fréquence des réactions méningées n'a pas diminué.

Pour Gennerich certains auteurs les trouveraient plus fréquentes chez des malades qui n'ont reçu que des traitements arsenicaux.

L'association médicamenteuse est donc devenue rapidement indiscutée. Encore il semble que les traitements simultanés soient supérieurs aux traitements alternés. Nous n'en voulons donner comme exemple

que la comparaison suivante de Bernard de Bruxelles. En 1925, pour des malades traités par un traitement mixte As.-Hg. alterné cet auteur trouve 41 % de liquides céphalo-rachidiens pathologiques à la fin de quelques séries de traitement et 9 % seulement, pour les malades traités, avec l'association mixte As. Bi. simultanée dans les mêmes conditions.

Le problème devint bientôt différent avec l'apparition du 914 en 1912 puis celle du Bi. en 1920. Le « novar » bénéficia rapidement d'une faveur générale, plus maniable que le 606 son emploi fut très précocément généralisé. La nécessité de frapper vite et fort d'emblée par de fortes doses permettait de trouver dans le novar un médicament de choix.

Mais on vit de nombreux accidents : crises nitritoïdes, érythrodermies, neuro et viscéro-récidives, apoplexie séreuse, etc.

De plus le novar est éliminé en 48 heures pour les uns et en un à cinq jours selon la quantité injectée pour les autres. En raison des retards possibles de cette élimination variable selon les sujets, il est dangereux de rapprocher les injections à doses élevées.

Ainsi donc entre les injections de novar d'action très courte rien n'agit sur le tréponème pour empêcher le réveil de son activité.

Le bismuth avait depuis longtemps été étudié. Balzer en 1889 avait expérimenté le citrate de Bi. mais

les injections s'étaient montrées très douloureuses. Après la communication de Sazerac et Levaditi sur l'action spirillicide des sels de Bi. en 1920, l'emploi de ce nouveau métal fut très prapidement généralisé. Dès 1921, Ravaut traitait ses malades par des injections intraveineuses de 914 et des injections intramusculaires de Bi.

Plusieurs travaux importants, notamment ceux de Sézary et Pomaret furent consacrés à l'excellence de ce mariage thérapeutique. Wallon dans sa thèse de Paris, 1922, montra que le traitement arsenical associé à la cure bismuthique permet d'administrer le Bi. métal en plus grande quantité sans crainte d'accidents.

En 1926, Arque étudia sous la direction de Ravaut à l'Hôpital Saint-Louis les effets, comparatifs des traitements conjugués As.-Hg. et As.-Bi. et il conclut en écrivant que « le traitement conjugué arséno-mercuriel premier en date a paru agir moins rapidement sur les accidents cliniques de la syphilis et d'une façon moins profonde moins durable. Au point de vue sérologique le traitement associé arsenic-mercure s'est montré très nettement inférieur au traitement arséno-bismuthique ».

Le même auteur préconise le bismuth aux dépens du mercure dans son action sur le système nerveux.

Nous voilà donc amené à admettre l'association arsenic-bismuth comme la meilleure. Presque la totalité des auteurs est d'accord.

Or en quoi consiste la technique pratique du traitement ?

Grosso modo, deux injections de novar par semaine jusqu'à la dose de 0 gr. 60 puis au-dessus une injection de novar seulement par semaine. Pour le bismuth on fera dans la même séance une injection intramusculaire le jour de la piqûre de novar et à partir du moment des injections hebdomadaires on intercalera une injection de bismuth entre deux doses de novar. Ce traitement donne d'excellents résultats mais il force le malade à supporter deux piqûres dont une intraveineuse, dont la réussite est parfois délicate chez certains malades, notamment les femmes. De plus nous ne connaissons pas un médecin qui n'ait pas une légère inquiétude en poussant même lentement dans une veine une dose de 0 gr. 90 de novar.

Pour éviter ces inconvénients, il a été essayé l'association de stovarsol-bismuth (thèse de Cuperman, Paris 1927). Le stovarsol est administré par la bouche et le bismuth par voie intramusculaire. Mais le produit bismuthique est le principal agent thérapeutique et le stovarsol de l'avis même de l'auteur ne joue que le rôle d'adjuvant.

Très récemment également Stokes et Chambers ont essayé une combinaison d'arsphénamine et de bismuth soluble dans l'eau, injectable intramusculaire mais constatèrent des réactions locales importantes.

D'après eux ce produit de combinaison s'était montré aussi efficace que le bismuth seul, mais nettement inférieur aux arsénobenzols.

Il semble que les additions thérapeutiques soient préférables aux produits qui résultent de la combinaison arséno-bismuthique.

En 1931, Mlle J. Mouneyrat dans sa thèse de médecine décrit l'emploi d'une addition médicamenteuse appelée l'arsénobi qui contient dans la même ampoule une émulsion huileuse de 0 gr. 35 d'arséno et 0 gr. 08 de bismuth.

Le sel de bismuth utilisé est le dicamphrocarbonate de bismuth.

Les résultats du traitement ont été très satisfaisants. Mais si certains malades n'ont pas souffert, d'autres se sont plaints de violentes douleurs 2 à 3 heures après la piqûre. Il n'a pas été rare de voir des réactions locales assez importantes pouvant durer 2 ou 3 jours.

Reprenant cette idée nous avons traité nos malades avec des sels voisins mais un peu différents. Nous nous sommes servi du mélange extemporané dans la même seringue d'un arsenic trivalent, l'Arsénomyl ou 802 du Docteur Mouneyrat et de B.S.M.² ou Myobi du Docteur Mouneyrat.

Tous nos malades ont été traités uniquement par voie intramusculaire. Le traitement a été très bien supporté.

Nous servant de ce mode d'administration commode

qu'il est possible de confier dans un dispensaire à des infirmières qui peuvent ne pas être entraînées à faire des intraveineuses, nous avons utilisé une posologie inhabituelle.

En effet la toxicité du composé est inférieure à la somme de celle des composants. On sait en effet que l'arsenic est un poison pour le foie et le bismuth un poison pour le rein. « On pourrait donc employer un composé où la quantité de bismuth et d'arsenic serait suffisante pour soigner une syphilis sans craindre de voir augmenter dans de grandes proportions la toxicité du composé ». En pratique il est inutile d'arriver à ces doses ; par suite de l'association de ces deux médicaments très actifs on peut ainsi abaisser la dose utile tout en conservant une grande activité thérapeutique.

Lehnoff et Wyld injectant parallèlement à des animaux du 914 ou du sulfar d'une part et d'autre part du bismuth, du mercure, ou des métaux sans pouvoir spécifique ont montré que l'association simultanée d'un métal et d'un arsénobenzène augmentait l'activité spirillicide de ce dernier.

D'après des arguments semblables il a été essayé, par le Docteur Lhuerre et nous même, un traitement au cours duquel nous sommes restés à des doses basses de bismuth et des doses faibles d'arsenic ne dépassant pas 0 gr. 70 d'arsenic trivalent.

Grâce à ces doses, nous avons pu expérimenter un

traitement continu sans qu'il y ait eu en pratique des interruptions notoires.

Nous n'avons pas eu à déplorer d'accidents de ce fait.

Nous verrons au chapitre suivant avec précision la posologie de cette nouvelle technique de traitement.

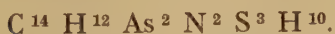
LES MEDICAMENTS UTILISES

Nous avons cherché des produits dont l'administration ne soit pas douloureuse. En raison de la parfaite stabilité chimique de l'Arsénomyl et du Myobi ou B.S.M.² ce sont ces préparations que nous avons adoptées.

En effet ces deux produits étant mis dans la même seringue ne déterminent pas de précipité. Cette stabilité du mélange persiste huit jours plus tard et ne se modifie pas lorsque l'on élève la température du mélange à 37° ou 40°.

Nous n'avons pas pu obtenir cette stabilité avec aucun des autres mélanges que nous ayons essayés.

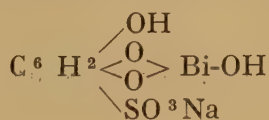
L'Arsénomyl titre 15 à 16% d'arsenic C'est un arsenic trivalent de la série des arsénos. Sa formule brute est :



Les solutions aqueuses sont neutres au tournesol.

Cet arséno est présenté sous forme de solution glucosée, ce qui constitue un avantage, car tous les arsénos connus jusqu'ici ne peuvent être présentés pour l'usage que sous forme de poudre.

Le Myobi ou B.S.M.² est un bismuthylpyrogallol-sulfonate de soude, répondant à la formule ci-dessous :



dans lequel le bismuth est à l'état trivalent.

C'est une poudre jaune, titrant 45 % de bismuth, très soluble dans l'eau distillée, insoluble dans l'alcool.

Elle est présentée sous forme de solution glucosée.

Le lapin en injection intramusculaire supporte 0 gr. 015 par kgr.

LA POSOLOGIE

Le mélange des deux préparations arsenicale et bismuthique se fait extemporanément dans la seringue juste avant de faire l'injection. Il convient de préférence de faire une piqûre très profondément dans les muscles. La région fessière, suivant la méthode habituelle, semble tout à fait indiquée.

Les malades ressentent parfois une impression de cuisson au moment de l'injection mais celle-ci disparaît très rapidement.

Nous avons traité tous nos malades en les voyant au début deux fois par semaine puis une seule fois seulement. Nous avons injecté une dose constante à chaque piqûre de 5 cgr. de bismuth métal.

La dose d'arsenic a été par contre croissante.

A la première injection nous avons commencé par 15 cgr., à la seconde 30 cgr., à la troisième 50 cgr.

Si le malade est faible ou peu résistant nous avons parfois répété une ou deux fois la dose de 50 cgr. Si

par contre le sujet est résistant nous augmentons immédiatement à 70 cgr.

Cette dose n'a pas été dépassée par nous, mais nous restons le plus souvent à cette dose.

Le premier mois nous faisons couramment 8 injections en suivant la progression que nous avons indiquée. Les mois suivants nous espaçons un peu les injections mais nous avons fait de 4 à 7 injections par mois. Il nous est arrivé souvent de continuer ce traitement pendant trois, quatre et même cinq mois, sans ennui.

Nous comparerons les doses que nous avons employées avec les doses habituelles au chapitre de la discussion de la valeur de nos observations.

NOS MALADES

Les malades dont nous allons vous apporter les observations sont tous des malades venus à la consultation de vénéréologie de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye. Ceux-ci ont été envoyés par leurs médecins traitant ou bien sont venus eux-mêmes spontanément. C'est ce qui explique les difficultés que nous avons rencontrées pour faire revenir des malades qui se négligent, qui ne veulent pas comprendre l'utilité qu'il y a pour eux de les suivre au point de vue sérologique, seule façon de voir si leur maladie est éteinte ou non.

Les ponctions lombaires que nous avons souvent demandées n'ont pas toutes été acceptées. Elles auraient pourtant été, pour beaucoup, la confirmation d'une extinction totale de leur maladie.

De quelle façon avons-nous examiné nos malades ?

L'examen clinique des malades syphilitiques devient rapidement insuffisant. Très précocément on voit les lésions cutanées disparaître et les malades sont encore loin d'être guéris. On doit donc avoir recours aux

méthodes sérologiques pour les suivre. Nous nous sommes contentés de la réaction de Vernes au péréthynol en demandant aussi souvent que possible la réaction de Vernes à la résorcine. Lorsque nous parlerons de la réaction de Vernes sans spécifier dans nos observations, nous entendrons toujours qu'il s'agit uniquement de la réaction au péréthynol pour la syphilis.

Cette méthode nous a permis de suivre les effets du traitement avec des courbes. La valeur de cette réaction a été depuis longtemps mise en évidence par Vernes qui a étudié dans les *Annales de l'Institut prophylactique* sa valeur comparée à celle des autres recherches sérologiques.

Le même travail a été repris avec la même impartialité par la Docteresse Louise Bujeaud dont les résultats sont strictement superposables.

Si on compare la valeur des multiples réactions sérologiques :

réaction de flocculation de Kahn ;

réaction d'opacification de Meinicke ;

réaction d'hémolyse de Hecht.

avec la réaction de Vernes au péréthynol, on arrive à la conclusion suivante ; dans l'ordre décroissant de sensibilité à la maladie et de résistance au traitement nous avons :

- 1° la réaction de Kahn ;
- 2° la réaction de Hecht ;
- 3° la réaction de Meinicke
- 4° la réaction de Vernes.

Les chiffres trouvés avec le photomètre de Vernes oscillent entre 0 et 150 en pratique au maximum

Si nous nous en rapportons au tableau de L. Brocq proposé en 1924 et dont nous rappellerons l'essentiel nous trouvons :

- 1° que le chiffre 0 = sérum tout à fait normal ;
- 2° de 1 à 2 = sérum normal, mais déjà un peu suspect (Si chez le même sujet le chiffre reste constant et au-dessous de 3 il faut considérer ce sérum comme normal ; mais des variations mêmes entre 0 et 3 doivent faire demander au laboratoire d'autres réactions plus sensibles) ;

3° de 3 à 4 = sur 100 sérums donnant ces chiffres, on trouve approximativement 25 sérums syphilitiques et 75 non syphilitiques. Proportion : 1/4 ;

4° de 4 à 5 = sur 100 sérums donnant ces chiffres on trouve approximativement 50 sérums syphilitiques et 50 sérums qui ne le sont pas. Proportion : 1/2 ;

5° 7, 8, 9, 10, 11 = sur 2.000 sérums donnant ces chiffres on trouve approximativement 1.999 sérums syphilitiques, 1 seul non syphilitique.

Au-dessus de ce chiffre le sérum est pratiquement toujours un sérum syphilitique.

Ainsi donc nous pouvons dire avec les plus exigeants que la persistance d'un Vernes variable est en pratique une preuve de syphilisation et que la persistance d'un Vernes négatif pendant plusieurs mois doit absolument avoir la valeur de toutes les autres réactions négativées, à condition que la règle du jalon arsenical soit observée, c'est-à-dire que le traitement se termine par une série d'arsenic au moment où il va être arrêté d'une façon définitive, si les réactions sérologiques restent désormais négatives.

Il va sans dire que la réaction de Vernes a été étudiée dans le liquide céphalo-rachidien aussi souvent que possible. Nous avons toujours pu joindre une recherche du taux de l'albumine et de la formule leucocytaire.

Autant que nous l'avons pu, nous nous sommes entouré de tous les moyens de contrôle possibles. Nous avons pu faire revenir la plupart de nos malades une fois par mois même s'il n'y avait plus de traitement en cours. Nous n'avons jamais eu personnellement la possibilité d'avoir le recul suffisant pour nous rendre compte que la règle des huit mois de Vernes est un dogme intangible. Les quelques observations que nous avons pu suivre très longtemps n'ont pas manqué de vérifier l'exactitude de cette règle.

Par prudence nous aurions peut-être personnellement traité certains malades pendant un temps plus long.

OBSERVATIONS

SYPHILIS PRIMAIRE

Observation I. — *Tableau I.*

Mme T., Alice, âgée de 28 ans, est envoyée à la consultation de dermatologie de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye par le Docteur Larget pour un examen sérologique motivé par des troubles de l'état général.

Elle est mariée depuis cinq ans, elle a eu une grossesse suivie de la naissance d'un enfant à terme qui est normal et qui a marché à 12 mois. La réaction de Vernes au péréthynol à la date du 30 septembre 1933 est à 0. Nous avons eu ainsi la chance de voir cette malade avant le chancre.

Au début de novembre la malade revient à la consultation pour montrer une ulcération indurée de la vulve qui remonte à une dizaine de jours. Il s'agit d'un accident primaire. Les derniers rapports ont eu lieu il y a 6 semaines. La réaction de Vernes est à 9 le 4 novembre 1933.

On injecte 1/4 de cgr. de cyanure de Hg. Cette injection est suivie de nausées et de coliques. En raison de cette intolérance on commence d'emblée un traitement simultané fait de la façon suivante :

Le		15 cgr. d'As.	5 cgr. de Bi-métal
	7 novembre		
12	—	30	5
18	—	30	5
21	—	50	5
28	—	50	5
2	décembre	50	5
9	—	50	5
12	—	50	5
16	—	70	5
19	—	70	5
26	—	70	5
30	—	70	5
6	janvier 1934	70	5
9	—	70	5
13	—	70	5
Total		8 gr. 15	75 cgr.

Les 16, 23, 30 janvier on injecte d'abord 4 puis 3 fois 8 centigr. d'huile grise.

Le 24 février nous reprenons le traitement simultané.

Du 24 février 1934 au 13 mars, il est fait une série de 6 injections simultanées à doses plus rapidement progressives de 3 gr. d'arsenic et de 30 cgr. de bismuth.

Du 17 mars au 28 avril, il est fait 10 injections intramusculaires chacune de 70 cgr. d'arséno seulement.

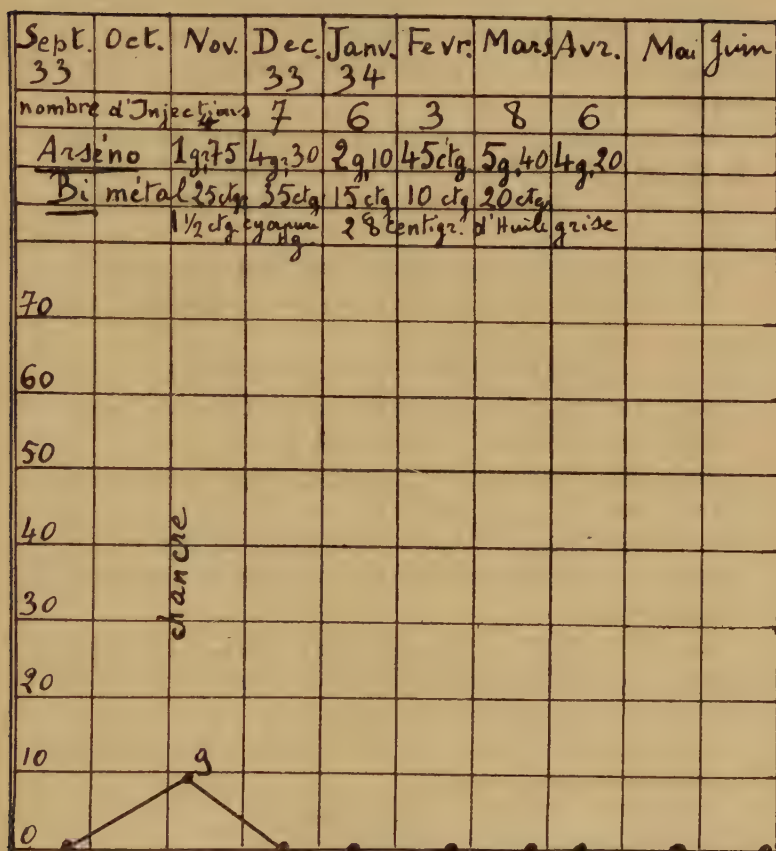
Ce qui fait qu'en tout il a été injecté le total de 10 gr. 05 d'arséno en deux mois avec une tolérance parfaite d'ailleurs.

Les Vernes péréthynol des 16 décembre 1933, 16 janvier 1934, 24 février, 17 mars, 21 avril, 9 juin, 17 juillet, 2 octobre, ainsi que du 16 février 1935, ont tous été négatifs.

La ponction lombaire demandée a été refusée.

On voit donc la persistance de la guérison sérologique depuis avril 1934, date à laquelle nous avons fini le traitement par une série d'injections d'arséno (jalon arsenical).

Observation I. — Tableau I



Observation II. — Tableau II.

M. B., Emile, âgé de 16 ans, est porteur depuis trois semaines d'une ulcération du gland qui présente tous les caractères d'un chancre syphilitique. Nous le voyons pour la première fois le 29 novembre 1932. La réaction de Vernes est à 23.

Le traitement simultané est commencé tout de suite et le 10 décembre le Vernes monte à 55, traduisant ainsi la syphilisation progressive, non encore arrêtée par le traitement.

Ce malade *n'a été traité qu'avec de l'arséno* et du Bi.

En décembre, on fait 9 injections avec pour dose totale 6 gr. 5 d'arséno et 40 cgr. de Bi.

A la fin de décembre, on voit pour la première fois le Vernes à 0. Nous verrons ultérieurement que le Vernes restera à 0 d'une façon pratiquement stable.

En janvier 1933, le malade reçoit en 5 injections, 3 gr. 50 d'arséno, et 26 cgr. de Bi., en février 4 injections avec un total dans le mois de 2 gr. 80 d'arséno et 26 cgr. de Bi.; en mars, 4 injections avec un total de 2 gr. 40 d'arséno et 10 cgr. de Bi.

Ce qui fait qu'au total ce malade a reçu, en 22 injections, 15 gr. 20 d'arséno et 99 cgr. de Bi., pendant un traitement de trois mois exactement.

Que va devenir un tel malade, qui ainsi que nous allons le voir ne recevra plus rien ?

De mars à août 1933, le Vernes reste à 0.

Le 12 septembre 1933, la courbe du Vernes monte à 5. On attend et on répète la réaction le 30 septembre, et l'on a la surprise de retrouver une réaction à 0. Les réactions sont toutes faites à l'Institut prophylactique et les malades ne sont jamais connus par le chef de laboratoire. Y a-t-il eu une erreur ? Jusqu'en février 1934, les Vernes restent à 0.

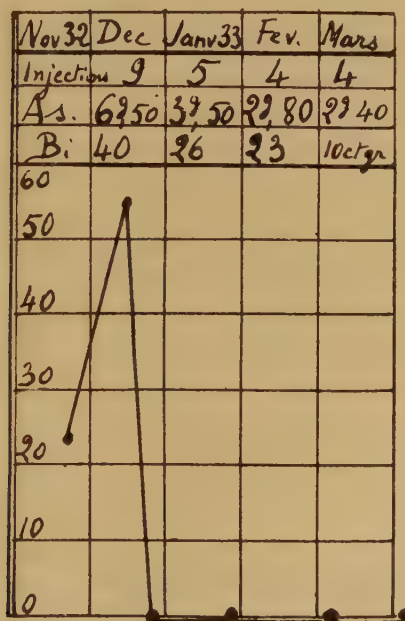
Une ponction lombaire effectuée le 1^{er} février permet de trouver :

une réaction de Vernes à 0 dans le liquide céphalo-rachidien, 0,2 leucocyte par millimètre cube et un taux d'albumine de 0,16.

Jusqu'en janvier 1935, nous voyons avec plaisir que le Vernes est toujours à 0.

Il semble vraiment que ce malade peut être considéré comme guéri.

Observation II. — Tableau II



Observation III.

M. S., Maurice, âgé de 27 ans, vient consulter le 26 janvier 1932, pour une ulcération du prépuce qui est apparue

à la fin de novembre dernier. Le Vernes dans le sang est à 14 et 8 jours après monte à 18.

On commence immédiatement un traitement simultané d'As. et de Bi. uniquement par voie intramusculaire. En un mois de traitement et 8 jours on arrive à réduire la courbe de Vernes à 0. Le malade a été ensuite perdu de vue. Notons néanmoins le rapide résultat obtenu.

Observation IV. — *Tableau III.*

M. G., Jean, âgé de 33 ans, a remarqué depuis 15 jours une ulcération du sillon balano-préputial. On le voit le 8 décembre 1931. A cette date le Vernes est à 0. La réaction sérologique n'a pas encore eu le temps de se faire.

Certain du diagnostic, on commence un traitement simultané et le 22 décembre, le Vernes monte à 39.

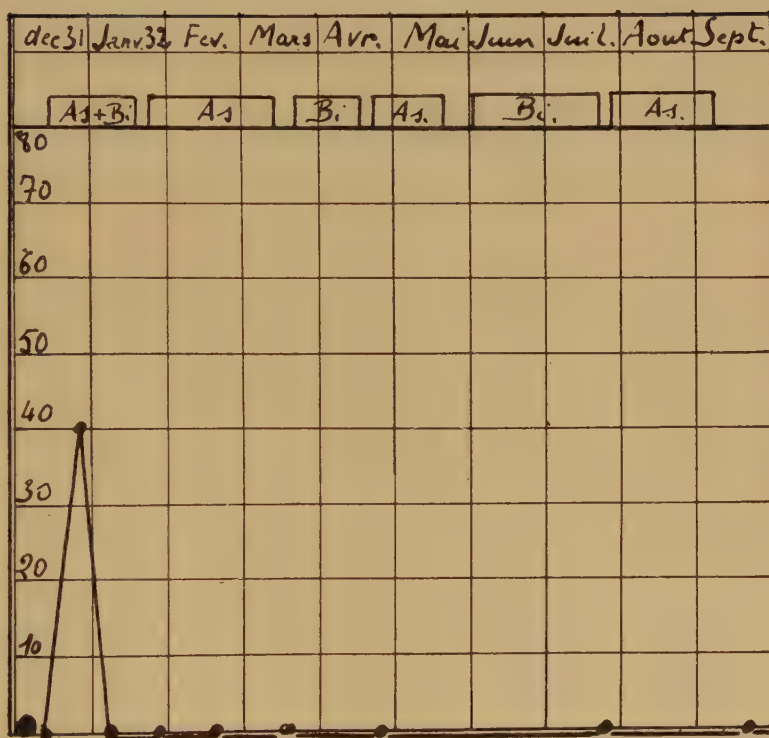
A la fin du premier mois de traitement le Vernes redevient négatif. Il sera fait ensuite à ce malade trois séries d'arséno alternées avec deux séries de bismuth. Le traitement est ainsi poursuivi jusqu'en septembre 1932.

Les réactions sérologiques resteront négatives d'une façon immuable jusqu'en mars 1933.

Observation V. — *Tableau IV.*

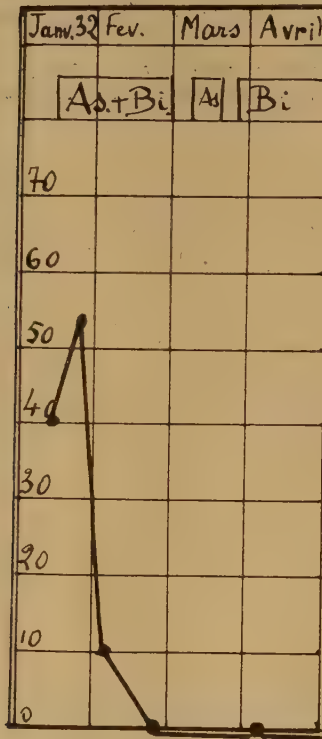
M. H., André, âgé de 19 ans, vient consulter le 5 janvier 1932, pour une exulcération du prépuce apparue depuis 15 jours. Il est traité dès le début et jusqu'au début de mars avec le traitement simultané d'As. et de Bi. Le Vernes tombe rapidement à 0 et dans le courant d'avril 1932 est encore à 0. Le malade pour une raison que nous ignorons ne s'est plus montré à la consultation depuis cette date.

Observation IV. — Tableau III



A ne signaler donc dans cette observation que la négativation rapide du Vernes, obtenue en un mois de traitement.

Observation V. — Tableau IV



Observation VI.

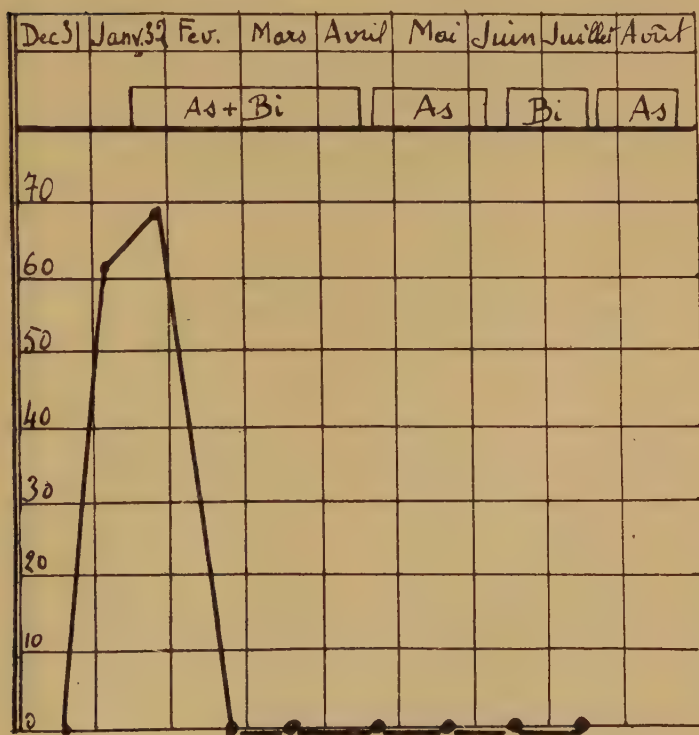
M. T., Robert, âgé de 25 ans, vient le 19 novembre 1932. Il a depuis 8 jours un chancre du sillon balano-préputial avec une adénopathie inguinale double. Le Vernes est encore

à 0. On commence aussitôt le traitement simultané au milieu de novembre 1932, que l'on arrêtera seulement le 24 mars 1933. Les réactions sérologiques ont été toujours négatives et le sont restées depuis lors. Après la longue cure d'As. Bi. simultanée il a été fait une seule série de As. dans le courant d'avril 1933. Donc 4 mois de traitement simultané bien toléré, sans aucun accident bien que le traitement ait été continu.

Observation VII. — *Tableau V.*

M. W., Nicolas, âgé de 33 ans, vient le 15 décembre 1931.

Observation VII. — *Tableau V*



Il présente une ulcération du méat de nature douteuse. Le Vernes à la date de la première visite est à 0. Dans le doute on attend. Quinze jours plus tard la courbe monte à 61. On commence un traitement simultané au début duquel le Vernes monte à 67 mais en février, un mois après le début du traitement, on voit la réaction de Vernes devenir négative. Elle le restera jusqu'en juillet 1931.

Le malade a très bien supporté le traitement simultané continué d'une façon ininterrompu jusqu'en avril et suivi de deux séries d'arséno et d'une de bismuth.

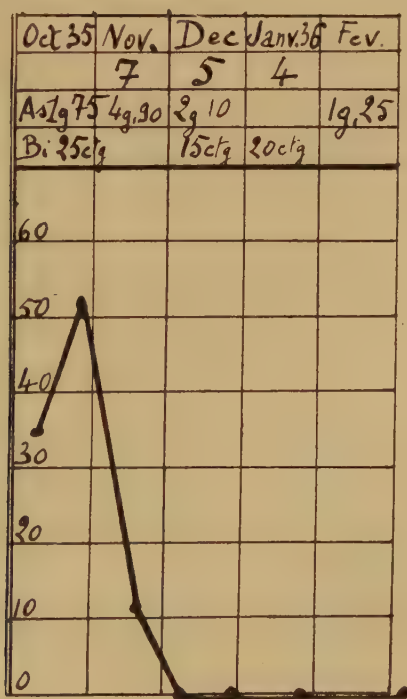
Le malade a malheureusement été perdu de vue après le mois de juillet 1931.

SYPHILIS SECONDAIRE

Observation VIII. — Tableau VI.

Mme G., Jeanne, vue pour la première fois le 5 octobre 1935. Elle est âgée de 21 ans, mère de deux enfants normaux et a été contaminée un mois après son deuxième accouchement survenu en juillet 1935.

Observation VIII. — Tableau VI



Le 5 octobre 1935, on trouve un Vernes à 34.

On commence le traitement suivant :

19 octobre	15 d'arséno.	+ 5 cgr. de Bi.
22 —	30 —	5 —
26 —	50 —	5 —
29 —	70 —	5 —

Le Vernes monte alors à 54 ; on continue le traitement avec l'arséno seulement. En 9 injections de 70 cgr. d'arséno on arrive à amener la courbe syphilimétrique à 0.

On continue alors le traitement avec du bismuth, puis de l'arsenic. En juin 1936, le Vernes est toujours à 0, ainsi que le 29 août 1936 ; il est donc resté à 0, 18 mois après la fin du traitement.

Nous voyons donc qu'avec un traitement qui n'est pas continuellement simultané on peut avec chacun des deux sels isolément obtenir un résultat satisfaisant.

Observation IX. — Tableau VII.

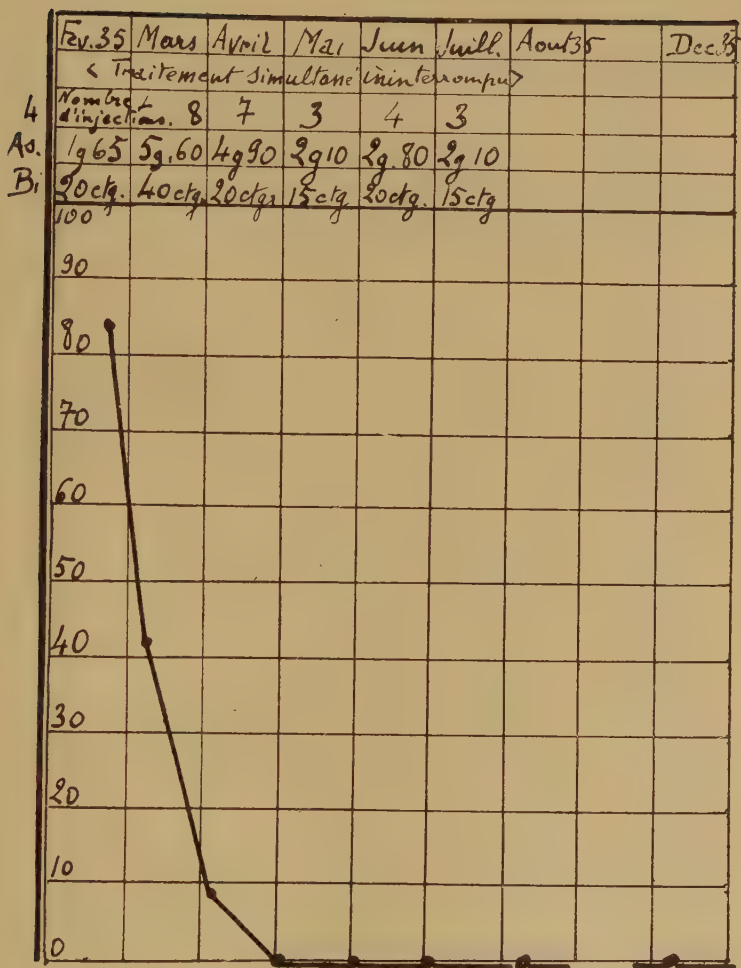
Mme M., Geneviève, âgée de 22 ans. L'accident primaire passe inaperçu lorsqu'en décembre 1934, apparaît une roséole tout à fait typique. La malade aurait reçu en ville avant de venir à la consultation deux injections de novar. Il n'a été fait aucun autre traitement. L'éruption est encore visible, il existe des adénopathies disséminées.

Nous voyons cette malade le 12 février ; à ce moment le Vernes = 84.

Le traitement est pratiqué dès le début. Avec un traitement par 16 injections faites jusqu'à la date du 30 avril, soit moins de trois mois, nous réduisons la courbe du Vernes à 0, avec une dose totale de 12 gr.15 d'arsenic trivalent et de 8 gr. de bismuth.

La *continuation* du traitement simultané à raison de 10 piqûres avec en tout 7 gr. d'arsenic et 50 cgr. de bismuth a été très bien supportée.

Observation IX. — Tableau VII



Cette malade a refusé ultérieurement de se faire suivre, de même qu'elle a refusé de se laisser faire une ponction lombaire.

Nous ferons de grandes réserves sur son avenir. A notre avis il aurait été bon de continuer le traitement pendant plusieurs années.

Nous n'avons pu avoir qu'un recul de 5 mois pour vérifier la qualité de la guérison. Nous avons traité cette malade pendant 5 mois sans aucune interruption. Nous n'avons pas eu de signes d'intolérance.

Observation X. — Tableau VIII.

M. M., Marie, âgé de 34 ans, se présente à la consultation de l'Hôpital avec une éruption secondaire papuleuse diffusée du thorax, des plaques muqueuses de la bouche, une adénopathie cervicale importante. Il fait de la fièvre depuis un mois.

Le 27 novembre 1934, le Vernes syphilitique = 38.3

On commence le traitement de la façon habituelle. 11

Du 1^{er} au 22 décembre, il recevra, en 7 injections, 35 cgr. de Bi-métal et à doses progressives 3 gr. 06 d'As.

A ce moment le Vernes = 0.

On continue le traitement avec 6 injections d'arsenic à 50 cgr. par injections, suivie d'une série de Bi, d'une nouvelle série de As. et on consolide le traitement avec une série de 7 injections de cyanure de Hg.

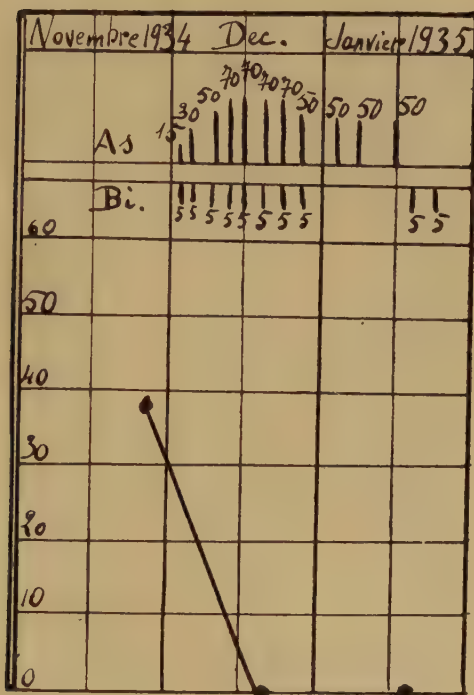
On traite ce malade jusqu'au 9 juillet avec une nouvelle série de Bi. et une autre alternée de As. 11

A partir de juillet 1935, plus aucun traitement ; la réaction de Vernes faite tous les mois jusqu'en juin 1936, restera toujours négative.

En somme négativation avec 7 injections d'As., et de Bi. simultanées et consolidation de ce résultat avec trois séries d'As., 2 séries de Bi. et une de cyanure de Hg.

Nous avons observé une stabilité sérologique pendant 20 mois. Ce malade a refusé la ponction lombaire.

Observation X. — Tableau VIII



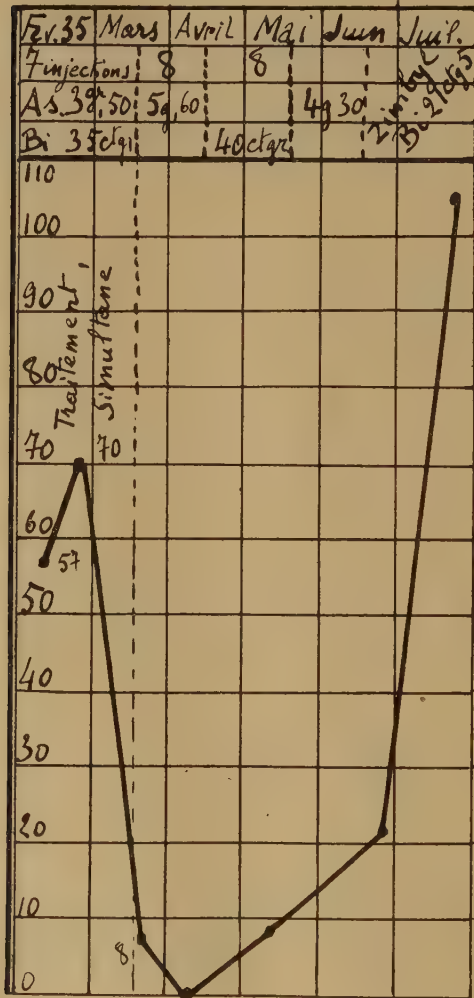
Observation XI. — Tableau IX.

M. B., ouvrier agricole, âgé de 27 ans, vient pour la première fois le 5 février 1935. Il a contracté un chancre syphilitique en octobre 1934. Il a eu une réaction de Bordet-Wasserman positif. Actuellement il présente une éruption périoculaire. Il a déjà reçu autrefois une série de 914 et une série de cyanure.

Gérard

On le met dès le début au traitement simultané : du 9 février 1935, au 2 mars, le Vernes monte de 57 à 70 le 26 février pour descendre à partir de ce moment.

Observation XI. — Tableau IX



Du 8 mars au 1^{er} avril, on fait à ce malade 8 injections d'arséno simple, le Vernes tombe à 0.

Le traitement simultané est abandonné dès ce moment. En avril il est fait 8 injections de Bi donc 40 cgr.

En mai et juin 8 injections d'arséno, soit 4 gr. 30.

Puis en juin et juillet quelques injections de Zimbil-Bismuth soit 21 ctg. 5; le Vernes monte à cette date à 105.

En somme réactivation au début du traitement simultané puis extinction. L'abandon du traitement simultané est peut-être la raison de la rechute sérologique de ce malade.

Observation XII. — *Tableau X.*

René C., âgé de 19 ans, pesant 73 kgr., vient pour la première fois à la consultation de l'hôpital le 11 juillet, à cause de la persistance d'une éruption qui l'inquiète. Il n'a pas encore vu de médecin à ce sujet. Son éruption remonte à deux mois, au début d'avril 1936. Nous trouvons en juillet d'énormes papules extrêmement nombreuses, localisées dans les régions scrotales, périanales et inguinales. Nous avons pu en constater 9 périanales et 16 en avant sur les bourses et la face interne des cuisses. La plupart de ces papules secondaires mesuraient 2 cm. sur 1. Elles étaient arrondies et extrêmement saillantes, de 2 ou 3 mm. au moins. Ces papules étaient dures, rouges, non douloureuses, un peu saillantes sur les bords. Notre jeune malade se souvient d'avoir eu une ulcération non douloureuse sur la verge en avril 1936. Celle-ci se retrouve, encore mal cicatrisée, dans le sillon balano-préputial sur la ligne médiane.

Elle est modifiée et les tissus avoisinants sont devenus papuleux. L'induration persiste. Il a existé un énorme œdème du prépuce ayant déterminé un phimosis serré. Cet œdème existe encore quoique diminué et donne au gland l'aspect classique en battant de cloche. D'après les

dières du malade ce phimosis aurait disparu un mois après l'apparition des plaques qui grossissaient et se multipliaient progressivement.

Un examen systématique nous a conduit à trouver :

1° Une énorme réaction ganglionnaire dans les régions inguinales et avec périadénite. Nous trouvons également des adénopathies variables par leur volume dans les régions cervicales et rétro-occipitales.

Nous n'avons pas pu par contre déceler d'adénopathies épitrochléennes.

2° La rate est très facilement percutable. La matité atteint le bord inférieur de la cage thoracique et s'étend sur une surface grande comme la paume de la main. Elle est difficilement palpable.

3° Nous ne constatons aucune autre lésion sinon une plaque muqueuse sur l'amygdale droite.

Le malade se plaint simplement de fatigue, de manque d'entrain. Il n'a pas pris sa température. Il n'a pas remarqué de céphalée, de chute de cheveux.

Ces divers appareils sont tous normaux. Il n'y a pas d'albumine dans ses urines.

La réaction de Bordet-Wasserman s'est montrée très positive en même temps que le Vernes indiquait 95.

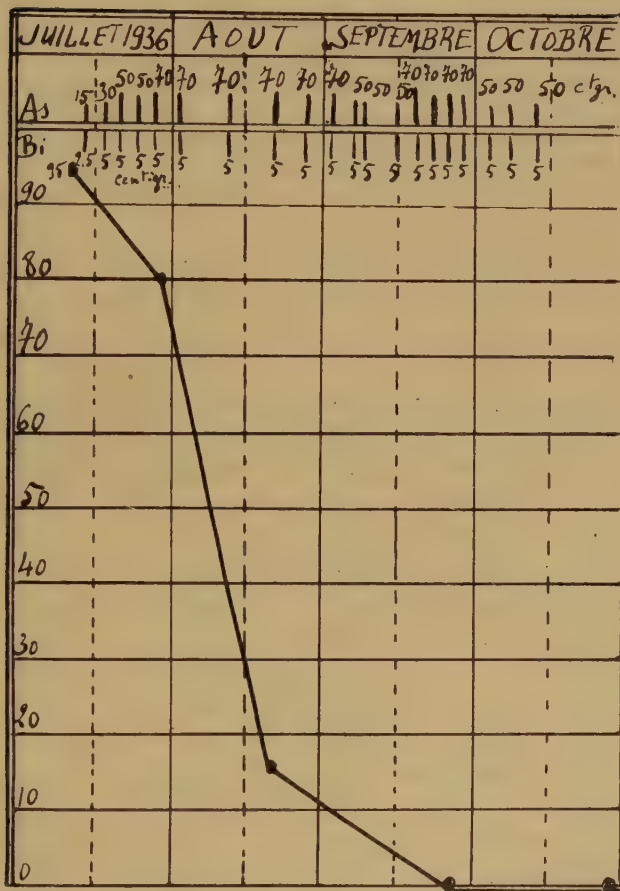
Avant d'attendre ces réponses du laboratoire nous avons dès le premier jour commencé le traitement avec 15 cgr. d'arséno et 2 cgr. 5 de Bi.

Vers la fin de juillet, revoyant le malade et ayant eu le désir de photographier les lésions, cela nous a été impossible. Elles étaient déjà pratiquement disparues.

Sur le schéma ci-après nous avons rapporté toutes les doses qui ont été faites à ce malade. En moins de deux mois de traitement continu nous avons eu la satisfaction de ramener la courbe du Vernes à 0.

Ce résultat a été obtenu avec 14 injections simples et un total de 7 gr. 65 d'arséno, et de 67 cgr. de myobi.

Observation XII. — Tableau X



A ce moment les lésions avaient complètement disparu. A aucun moment nous n'avons constaté la moindre intolérance, ni nausées, ni céphalée, ni subictère, ni névralgie.

Les dents saines sont restées parfaitement intactes. Le malade n'a pas eu à interrompre son métier.

Malgré le résultat acquis nous n'avons pas arrêté le traitement et jusqu'au 10 octobre, le malade a supporté sans

intolérance d'aucune sorte une nouvelle dose de 3 gr. 60 d'arséno et de 30 cgr. de Bi.

Ce qui fait en tout un traitement pratiquement ininterrompu de 7 gr. 65 + 3 gr. 60 = 11 gr. 25, d'arsenic trivalent. et de 97 cgr. 50 de bismuth.

Il est vrai que ce malade est jeune, résistant, solide.

Donc parfaite tolérance d'un traitement ininterrompu, chute rapide à 0 de la réaction de Vernes.

Guérison rapide des lésions cutanées.

Observation XIII. — *Tableau XI.*

M. R., cimentier, âgé de 26 ans, vient pour la première fois le 14 novembre 1931. Il aurait eu une érosion douteuse, il y a un an et demi environ. Actuellement il se plaint de laryngite, il dort mal. A l'examen on trouve de nombreuses plaques muqueuses des amygdales.

Le Vernes dans le sang est à 105.

Nous mettons le malade à une série de bismuth pour commencer le traitement ; puis en janvier et en février 1932, il a été fait un traitement simultané intramusculaire avec quelques injections d'acétylarsan au début, pour revenir ensuite à de l'arsenic trivalent.

Ce traitement sera pratiquement continué jusqu'au milieu de mai 1932, et prolongé jusqu'à la fin de juin par des injections d'arsenic trivalent simple.

Nous arriverons ainsi à faire supporter à ce malade en sept mois la dose totale de 25 gr. 15 d'arsenic.

Le traitement est ensuite continué par du bismuth et de l'huile grise.

Une ponction lombaire faite en août 1932, permet de trouver dans le L.C.R., Vernes = 0.

Alb. = 0,19

Formule leuco. = 2,4.

Ce malade restera guéri jusqu'en décembre 1933.

En juin 1934 nous le revoyons avec un nouveau chancre ; le Vernes = 40, et ne tombera à 0 qu'en décembre 1934. Nous continuons le traitement jusqu'en juillet 1935.

Une ponction lombaire faite en juin 1936, et une série de Vernes dans le sang effectuées jusqu'en octobre 1936 ne montrent que des réactions sérologiques absolument normales.

Cette observation, une des premières en date, témoigne de nombreuses hésitations ; ce n'est qu'encouragé par la parfaite tolérance de l'arsenic et de son association à du bismuth que nous avons pu essayer ultérieurement des traitements plus continus.

Il suffit néanmoins de se rapporter à la courbe pour constater les modifications sérologiques importantes survenues grâce au traitement simultané.

SYPHILIS TERTIAIRE

Observation XIV. — *Tableau XII.*

Mme L., Marie, âgée de 54 ans, adressée par un confrère de la région le 15 septembre 1935, avec le mot suivant : « je vous envoie Mme X., que j'ai vue pour la première fois le 15 août avec une absence de réflexes ; elle venait d'avoir une absence ; elle se trouvait perdue chez elle et titubait dans la rue quand elle est sortie ».

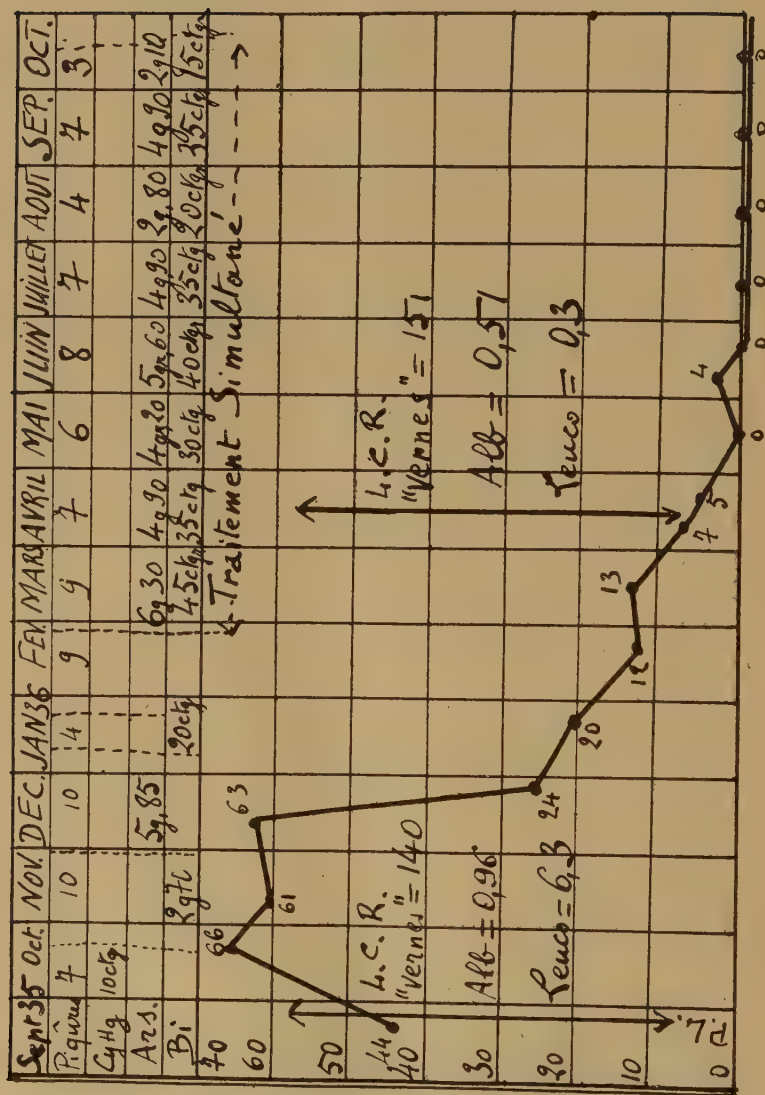
A l'examen je trouve une abolition des réflexes achilléens, rotuliens et médioplantaires. Les pupilles sont inégales, le réflexe lumineux est aboli, il existe un signe de Romberg, donc tabès net.

La ponction lombaire révèle un Vernes à 140, un taux d'albumine à 0 gr. 96 et 6, 3 leucocytes par mm³. Dans le sang le Vernes = 44. On fait une série de cyanure en octobre qui détermine une réactivation puis une série de Bi. en novembre, une série d'arsénomyl en décembre. On recommence du Bi., que l'on arrête pour une légère gingivite. Le 28 janvier on commence une série d'arséno injectée tout d'abord isolément. Mais à partir de cette date on ne cesse plus le traitement simultané jusqu'au 12 octobre 1936. A aucun moment il n'y a eu de signes d'intolérance si bien que l'on a pu faire supporter à cette malade de 54 ans une dose totale en 8 mois et demi de 39 gr. d'As.

Grâce à l'As. trivalent la stomatite du début du traitement bismuthique a pu être interrompue.

Au milieu d'avril la ponction lombaire permet de trouver

Observation XIV. — Tableau XII



dans le L.C.R. : alb. = 0 gr. 51, leuco. = 0, 3, Vernes = 151.

Le Vernes dans le sang va vite tomber et rester à 0.

Nous regrettons de ne pas avoir le résultat d'une ponction lombaire plus récente pour ce cas curieux de tabès qui a pu être considérablement amélioré par le traitement simultané.

Observation XV.

Mme R., Jeanne, âgé de 42 ans, femme de ménage, pas de syphilis avouée. Est envoyée par son médecin pour un diagnostic de syphilis probable. Elle a un cœur hypertrophié, une crosse aortique élargie. L'examen neurologique ne révèle rien d'anormal.

Le 7 mai, le Vernes est à 32 dans le sang.

Elle est traitée en juin par du Bi. et de l'huile grise puis une série d'acétylarsan et une nouvelle série de Bi.

Le Vernes est entre 8 et 6 de janvier à mai 1933.

Le 6 mai, on commence un traitement simultané :

Mois	Nombre d'injections	Arséno.	Bi	Vernes
mai	7	3 gr. 30	35 cgr.	5
juin	8	5 gr.	40 cgr.	6
juillet	3	2 gr.70	15 cgr.	8

En raison de l'inefficacité de cet essai du traitement simultané on l'abandonne. On essaie ensuite du quinby puis de l'As. trivalent. La réaction de Vernes tombe à 0 en avril et remonte ensuite lentement vers 3 puis 5 en février 1935. Tout traitement est alors abandonné. Il semble cependant que la malade soit améliorée. La lésion étant fixée et devenue non évolutive il semble préférable de ne pas fatiguer par un traitement spécifique intensif, une malade arrivée à la période tertiaire. Notons cependant la parfaite tolérance de ce traitement continué pendant trois mois.

Observation XVI.

Mme R., Clémence, âgée de 52 ans, vient consulter le 9 janvier 1932. Elle ne se rappelle pas avoir contracté la syphilis à aucune période de sa vie. Depuis deux ans elle présente un psychisme spécial, défaillant avec perte de mémoire même des faits récents. Elle ne reconnaît pas sa fille. Son faciès est hébété et rieur.

Le Vernes dans le sang est de 12 seulement à la date du 9 janvier 1932. Mais le Vernes dans le L.C.R. à la même date est de 141 avec les résultats suivants : Leuco. = 31,2 ; Alb. = 0 gr. 62.

Pendant un mois et demi on fait un traitement simultané d'As. et de Bi. au bout duquel la courbe de Vernes tombe avec une grande lenteur à 7. De mars à octobre 1932, deux séries d'As. trivalent intramusculaire et deux séries de Bi. puis quelques injections d'huile grise et le Vernes est toujours à 4.

Au début d'octobre on commence à nouveau le traitement mixte que nous étudions et on ne l'arrête qu'en mars 1933.

Le Vernes dans le sang est tombé à 0 depuis 4 mois.

Dans le L.C.R. il est tombé à 50, avec la modification suivante : Leuco. = 0,5 ; Alb. = 0 gr. 31.

On refait ensuite deux séries d'As. trivalent et une série de Bi. Au début de janvier 1934, le Vernes du sang est encore toujours à 0. Dans le L.C.R. il est tombé à 8 avec Leuco. = 0,7 ; Alb. = 0 gr. 30.

Pendant dix mois reprise du traitement simultané As. et Bi. à la fin duquel on trouve dans le L.C.R. Vernes = 6 ; Leuco. = 0,2 ; Alb. = 0 gr. 27.

De novembre 1934 à avril 1936, on aura encore eu l'occasion de lui faire trois séries de Bi. et deux séries d'As. trivalent et 10 injections de mercure sous forme d'huile grise.

Le Vernes du sang était toujours resté à 0.

Celui du L.C.R. était devenu à 2 avec Leuco. = 0,7, Alb. = 0 gr. 30.

Voilà donc une malade d'un certain âge qui a parfaitement supporté un traitement que l'on oserait plutôt appeler un traitement d'attaque de la syphilis et qui l'a parfaitement supporté.

Il n'y a pas eu de réactions locales importantes et au point de vue général il n'y a pas eu de viscéro-récidives.

Nous n'avons qu'à nous féliciter du résultat au point de vue méningé. La continuité de ce traitement a semblé avoir la meilleure action sur les réactions sérologiques de son liquide céphalo-rachidien ainsi que sur sa formule et le taux de l'albumine.

La malade a supporté en 4 ans de traitement 1 mois et demi, puis 6 mois de traitement mixte simultané et a parfaitement supporté l'administration prolongée de série d'arsenic faisant directement suite au traitement simultané.

HÉRÉDO-SYPHILIS

Observation XVII.

Mlle B., Marie, âgée de 18 ans, vient à la consultation le 14 mars 1932. Dans ces antécédents, paralysie infantile peu après la naissance. A 11 ans premières règles, qui ne se renouvellent qu'une seule fois par an. Actuellement faciès hébété, tremblement des mains, des lèvres. Elle traîne les jambes en marchant, elle est apathique, la parole est achoppée, il existe une céphalée tenace.

On a tout lieu de croire à une hérédo-syphilis. La réaction de Vernes est à 23.

Le traitement simultané est fait pendant trois mois de juin en août 1933, on voit la courbe du Vernes osciller de 23 à 9 puis 6 et enfin remonter en cours du traitement à 11.

Une deuxième série d'octobre à décembre se montre aussi inutile. Le Vernes n'est pas réduit.

Les examens de liquide céphalo-rachidien ne sont pas modifiés et restent avec les indications suivantes : Leucocytes = 0,5 ; Alb. = 0 gr. 46.

On voit ici l'inefficacité du traitement simultané.

Observation XVIII.

La petite B., Jacqueline, âgée de 8 ans, est envoyée par le dispensaire d'hygiène sociale pour examen sérologique et traitement anti-syphilitique. Elle a présenté des troubles

de la vue et une réaction de Bordet-Wasserman effectuée à l'Institut Pasteur positive.

Elle a été traitée de octobre 1931 à juin 1933, sans résultat.

Du 8 juillet au 12 septembre 1933, on fait 13 injections de 5 cgr. d'As. soit 65 cgr. d'As. et à chaque fois de 2 gr. 5 de B. soit 32 cgr. 5.

Le Vernes péréthynol reste à 101. Il faut continuer le traitement de cette enfant jusqu'en mars 1935, pour voir le Vernes tomber à 22 seulement, mais en dépit du traitement il remonte en septembre 1936, à 91.

Nous voyons donc l'inefficacité de ce mode de traitement dans un tel cas.

Observation XIX. — Tableau XIII.

La petite Odette, 13 ans, envoyée par son pensionnant pour faiblesse générale. A l'examen on ne constate aucun stigmate net d'hérédo-syphilis mais il s'agit d'une enfant pâle, maigre, débile, longiligne, aux dents irrégulières.

Sa mère est morte, il y a 4 ans, l'enfant ne peut préciser de quoi ; son père va apparemment bien. Dans sa famille deux aînés vivants, deux morts.

On trouve une réaction de Vernes à 98, dans le sang.

Dès le début traitement intensif : en janvier 1934, 25 cgr. de B. (Muthanol) en février et mars 70 cgr. d'Arsénonyl ; en avril et juin une série discontinue de 13 injections de bivatol.

Son Vernes tombe alors à 40. A la fin des vacances le Vernes est remonté à 55, on fait 21 injections de bivatol jusqu'en décembre puis en janvier 1935, 45 cgr. d'As. En mai 22 injections de Bis-Hydra, et avant les vacances de 1935, 12 injections d'acétylarsan. Le Vernes tombe à ce moment à 19.

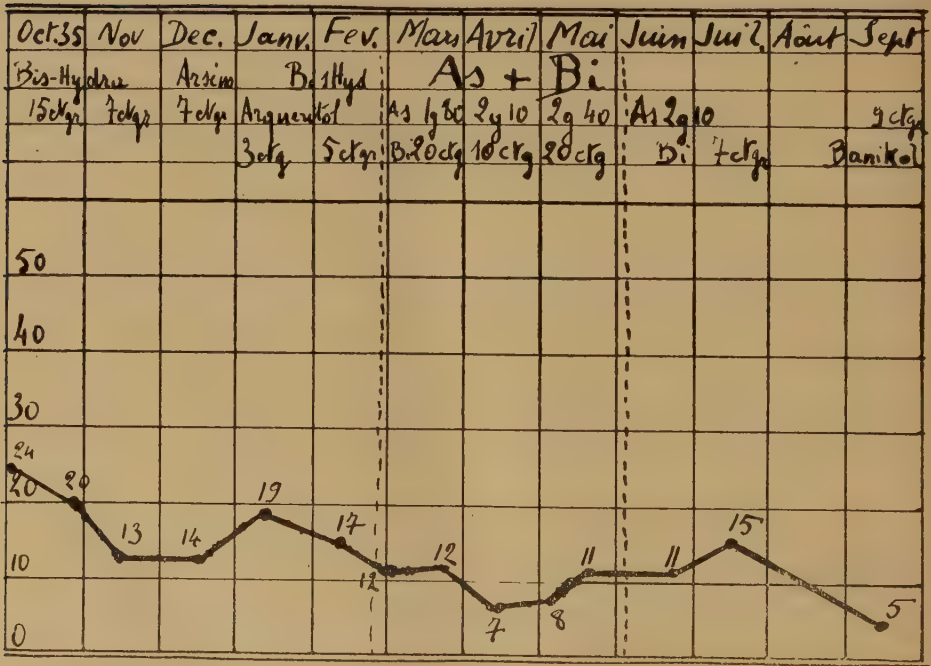
Il remonte à 24 à la fin des grandes vacances 1935.

Après une série de Bis-Hydra et une série d'arquéritol, le Vernes devient à 17; on commence à être découragé et on essaie pour voir l'association simultanée d'As. et de Bi.

Jusqu'au 26 mai on injecte en 20 piqûres une dose totale de 6 gr. d'As. et de 50 cgr. de Bi. Le Vernes est à 11 à la fin de cette série simultanée et va remonter à 15 deux mois plus tard.

Nous voyons donc par cette observation qu'il s'agit d'une de ces formes de résistance où tous les traitements ont échoué et le simultané également.

Observation XIX. — Tableau XIII



DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Si nous jetons un regard d'ensemble sur nos observations nous pouvons remarquer dans la presque totalité des cas la parfaite tolérance du traitement simultané. L'injection intramusculaire a été pour la grande majorité des malades supportée sans réactions locales.

Nous n'avons pas constaté d'accidents. Il est vrai que notre expérimentation est restée jusqu'à présent assez restreinte. Nous avons eu autrefois l'occasion de voir une crise nitritoïde à la suite d'une injection d'arsenic trivalent strictement intramusculaire.

Nous ne pouvons donc pas affirmer l'innocuité d'une telle thérapeutique. Mais il nous est possible dès à présent d'en affirmer l'efficacité.

Notons tout d'abord les avantages du traitement simultané. Nous avons rappelé déjà l'électivité de l'arsenic sur le foie, celle du bismuth sur le rein. Les accidents causés par l'arsenic et le bismuth ne sont pas superposables. La dépression que donne le bismuth

est avantageusement combattue par l'action tonique de l'arsenic. Le bismuth est plus que l'arsenic dans la possibilité de filtrer à travers les méninges et attaque même les repères nerveux du tréponème.

Il est classique de dire que la gingivite bismuthique est améliorée par l'arsenic. Nous rappellerons à cette occasion le détail d'une de nos observations où ayant vu une malade faire une gingivite après 5 injections de bismuth, nous l'avons soumise au traitement arsenical pendant une semaine ; après deux injections d'arsenic simple nous avons associé du bismuth ; la gingivite n'a pas réapparu, et nous avons pu continuer sans ennui le traitement conjugué.

Il est une règle devenue générale disant que le traitement arséno-bismuthique n'a vraiment d'intérêt que s'il consiste dans l'administration simultanée de 914 et de bismuth aux mêmes doses que si chacun de ces médicaments était employé seul.

Nous avons pu voir chez nos malades des résultats aussi intéressants avec des doses isolément inférieures aux doses courantes maxima, mais avec un traitement continu en nous servant d'arsenomyl et de myobi. Au lieu de faire des doses de 13 à 15 cgr. de bismuth métal chaque fois, nous avons fait seulement 5 cgr. si bien qu'au total en trois mois nous avons injecté de 0 gr. 75 à 1 gr. 25 de Bi-métal alors qu'avec le traitement classique mixte il est injecté une dose

totale en deux mois de 1 gr. 25 de bismuth suivi d'un mois de repos.

Si les doses totales de bismuth sont à peu près égales les doses d'arsenic ont pu devenir nettement supérieures, c'est ainsi qu'en trois mois nous avons pu faire une dose totale de 10 à 12 gr. d'arsenic alors que le traitement classique au novar permet de faire de 6 à 7 gr. en deux mois suivi toujours du mois de repos.

En préférant la voie musculaire il nous semble que nous soumettons nos malades à une thérapeutique moins choquante. Nous n'injectons pas une dose supérieure à 0 gr. 70 alors que la dose maxima du novar est de 0 gr. 90 et même pour certains 1 gr. 05 chez des sujets résistants.

Avec le traitement classique on voit le Bordet-Wasserman devenir négatif une semaine après la première ou la deuxième série de novar-bismuth. Avec le traitement uniquement par voie intramusculaire nous avons obtenu des résultats superposables, mais nous semble-t-il un peu plus rapides.

A l'observation I nous voyons une négativation sérologique après un mois et demi de traitement ;

pour l'observation II, un mois ;

pour l'observation III, un mois et huit jours ;

pour l'observation IV, négativation à la fin du premier mois ;

pour l'observation V un mois. Ces observations

concernent des syphilis au stade primaire. L'observation VI nous a permis de voir un malade avant la période sérologique. Son Vernes est toujours resté à 0 ; le diagnostic étant certain il semble que le traitement se soit vraiment montré efficace.

Au cours de l'observation VII, ayant voulu attendre la positivité de la réaction de Vernes pour confirmer un diagnostic encore incertain nous avons vu le Vernes tomber à 0 un mois après le début du traitement.

Quelle est la valeur de la guérison sérologique observée ?

Pour l'observation I, nous avons pu voir un recul de 10 mois après jalon arsenical.

Pour l'observation II, 20 mois de recul avec une ponction lombaire à liquide céphalo-rachidien normal 11 mois après la fin de tout traitement.

Pour l'observation IV, 7 mois de recul sans ponction lombaire.

Au cours du traitement des syphilis primaires nous avons donc obtenu des résultats rapides et quand nous avons pu le vérifier tardivement des guérisons précoces et peut-être définitives.

Au cours des accidents secondaires de la syphilis nous avons obtenu des résultats plus lents.

Pour l'observation VIII négativation des réactions de Vernes après deux mois de traitement et recul de

18 mois après la dernière injection qui était de l'arsenic.

Pour l'observation IX deux mois et demi de traitement pour la négativation suivie de guérison apparente de cinq mois.

Pour l'observation X, stabilité sérologique de 12 mois.

L'observation XI par contre est troublante. Dans les quatre premiers mois qui suivent son chancre le malade reçoit une série de novar, une série de cyanure de Hg. Nous le voyons à ce moment avec une réaction de Bordet-Wasserman qui a été positive, et un Vernes à 57, puis à 70. Le traitement simultané amène le Vernes à 0 en un mois et demi environ, mais il subit ultérieurement une ascension. Nous pensons qu'un traitement continu simultané comparable à celui de l'observation IX serait peut-être arrivé à maintenir sa négativation.

La négativation du Vernes est relativement plus lente pour l'observation XII où il faut deux mois de traitement suivi pour obtenir la première fois un chiffre à 0. Cette observation étant toute récente, nous n'avons pas encore le recul suffisant pour parler de guérison.

L'observation XIII apporte un exemple de thérapeutique enchevêtrée. L'association de bismuth (Olba) et d'arsenic trivalent n'a pas été faite dès le début; aussi a-t-il fallu trois mois de traitement

conjugué pour faire descendre la courbe de Vernes de 20 à 0.

Nous voyons donc pour la période secondaire de la syphilis :

1° une négativation du Vernes en un mois et demi à deux mois et demi. Donc un temps plus long que pour la période primaire ;

2° la nécessité d'un traitement beaucoup plus long pour avoir une négativation permanente.

Au cours des syphilis tertiaires nerveuses nous avons suivi les indications thérapeutiques données par Ravaut. Le traitement a été continué très longtemps.

C'est ainsi que nous pouvons rapporter l'observation XIV d'une malade atteinte de tabès avec syphilis cérébrale mise au traitement alterné de septembre 1935 à janvier 1936, avec ponction lombaire au début. Voyant l'insuccès du traitement nous avons essayé le traitement simultané ininterrompu pendant une durée de huit mois, sans aucune interruption. Nous regrettons vivement de ne pas avoir une ponction lombaire tout à fait récente depuis avril 1936.

Nous avons pu cependant assister suivant la courbe du tableau XII à une négativation du sang et à une amélioration sensible du taux de l'albumine et de la formule leucocytaire du L.C.R. Cliniquement cette malade est améliorée, elle parle mieux, sa figure devient plus expressive.

Nous avons eu l'occasion de voir une lésion aortique (observation XV). Cette forme de syphilis est très résistante au traitement. Il nous a semblé plus prudent d'abandonner à un certain moment le traitement pour des lésions fixées plutôt que de les réactiver.

Nous avons également eu l'occasion de suivre une malade atteinte de syphilis cérébrale en 1932. Nous avons trouvé dans le L.C.R. un Vernes à 141, une formule leucocytaire = 31,2; albumine = 0,62.

Le traitement simultané, pendant un mois, suivi d'un traitement alterné puis d'une reprise du traitement conjugué pendant 6 mois, nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

Vernes du sang = 0; celui du L.C.R. = 2 avec 0,7 leucocyte et 0,30 d'albumine. Nous n'avons jamais dépassé la dose de 70 cgr. d'arsenic et de 5 cgr. de bismuth-métal au cours du traitement simultané.

Nous pensons que ce traitement simultané nous a donné des résultats comparables aux autres traitements mais peut-être est-il un peu moins toxique et choquant.

Nous avons également eu l'occasion de comparer le traitement conjugué et prolongé aux autres méthodes pour les hérédo-syphilis avec ou sans lésion nerveuse, mais avec une sérologie toujours positive. Nous savions bien combien il est difficile de traiter de tels malades. Nous avions espéré pourtant obtenir un

résultat. Nous sommes obligés de reconnaître un échec total. Il semble que le traitement n'ait pas « mordu » sur cette forme de syphilis. Les courbes que nous reproduisons en sont les témoins.

Nous aurions été désireux de présenter un plus grand nombre d'observations. Pour certaines nous n'avons pas eu le recul suffisant pour juger les résultats tardifs. Certains de nos malades sont encore en traitement. De plus nous ne pouvons affirmer l'excellence d'un traitement alors que la chance a pu nous maintenir en dehors du pourcentage des accidents. Néanmoins nous avons pu noter pour chacune des observations une tolérance parfaite.

CONCLUSIONS

1° Nous considérons que le traitement d'attaque de la syphilis à la période primaire et secondaire doit bénéficier dans la plupart des cas de l'association arsenic trivalent et bismuth.

2° L'injection intramusculaire d'arsenic trivalent et de bismuth soluble trivalent semble remplacer avantageusement le traitement mixte par arsenic intraveineux et bismuth intramusculaire.

3° Ce traitement ne nous a pas donné d'accidents.

4° Restant au-dessous des doses habituelles d'arsenic et de bismuth nous avons pu constater la parfaite tolérance d'un traitement ininterrompu de très longue durée. Nous n'avons pas constaté, malgré une surveillance attentive, de signes d'intoxication par accumulation médicamenteuse.

5° L'association d'arsenic trivalent et de bismuth trivalent et soluble uniquement par voie intramusculaire et de façon prolongée, nous a permis d'obtenir de bons résultats pour le traitement de la syphilis primaire et secondaire.

Au cours des syphilis nerveuses nous avons eu même

des succès de traitement à condition de le continuer pendant plusieurs mois sans interruption.

Pour l'héredo-syphilis nous n'avons pas obtenu de meilleurs résultats qu'avec toutes les autres méthodes thérapeutiques.

Dans les périodes tardives de la syphilis, il conviendra par contre de continuer le traitement pendant plusieurs années avec les thérapeutiques classiques.

Vu, Doyen,
ROUSSY.

Vu, le Président de la Thèse,
TANON.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris.
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Arqué.** — *Contribution à l'étude comparative des traitements conjugués arséno-mercuriels et arséno-bismuthiques de la syphilis. La supériorité de ce dernier*, Thèse de Paris 1926.
- Audry.** — « Sur les neuro-récidives syphilitiques postérieures aux cures d'arsénobenzol et le moyen de les prévenir », *Province médicale*, 4 novembre 1911.
- Balzer.** — *Compte-rendu Société biologie*, 1889, t. 41, p. 537.
- Bernard.** — « Traitement de la syphilis par As. et Bi. », *Bruuxelle méd.*, 6 mars 1924.
- Bernard et Duray.** — « Syphilis arséno et mercurio-résistantes cédant au Bi. » *Annales des maladies vénériennes*, 1923.
- Bujeaud (Louise).** — *Action du traitement conjugué arséno-bismuthique sur les réactions sérologiques de Hecht, de Kahn, de Meinicke (M.T.R.) et de Vernes dans la syphilis primaire et secondaire*, Thèse de Paris, 1934.
- Cuperman.** — *Traitement d'attaque bismutho-arsénical de la syphilis*, Thèse de Paris, 1927.
- Demanche.** — *Précis de technique de diagnostic de la syphilis*, 1928.
- Castel (P.).** — « Recherches sur les détections histo-chimiques de l'As. », *Bull. histo. appliquée à la physiologie*, avril-mars 1936.
- « Recherches sur les détections histo-chimique de Bi », *Bull. histo. appliquée à la physiologie*, juin 1936, p. 290.

Fourcade. — *Le traitement arséno-bismuthique de la syphilis précoce*, Thèse de Paris, 1927.

Fournier (W). — *Le traitement mixte de la syphilis par l'association conjuguée de l'arsenic et du bismuth*, Thèse de Paris, 1926.

Gaté. — « Les accidents de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis », *Vie médicale*, 1927.

Gougerot. — « Quelques notions de pratique sur les arséno-résistances et les arséno-récidivants et leurs dangers », *Journal des praticiens*, 1930.

— « Nos directives de traitement anti-syphilitiques », *Arch. Derm. syph.*, 1935.

Guillain, Laroche (Guy), Lechelle. — *Technique de la réaction du benjoin colloïdal*, 1926.

Hudelot et Rabut. — « Résultats serologiques de la médication bismuthique », *Société de Derm., Congrès de Strasbourg*, 1923.

— « Incidents et accidents de la bithérapie », *Presse méd.*, 1924.

Jeanselme et Sézary. — *Precis de syphiligraphis*, Baillière, Paris.

Jeanselme. — « Conduite générale du traitement de la syphilis », *L'hôpital*, avril 1921.

Leger et Martin. — *Ce qu'il faut savoir de la méthode syphilométrique Vernes et des applications du photomètre*, 1929.

Lehnoff et Wyld. — *Annales des maladies vénériennes*, 1924, p. 619.

Levaditi, Nicolau, Schoen, Girard. — « Mode de résorption et mécanisme d'action du bismuth dans la syphilis », *Annales de l'Institut Pasteur*, XL, 542-573, 1926.

Louste, Thibaut et Barbier. — « Efficacité du Bi. chez les arséno-résistants et les arséno-récidivants », *Société de Derm., Congrès de Strasbourg*.

- Levaditi.** — *Le bismuth dans le traitement de la syphilis*, Masson, édit.
- Millet.** — *La séro-réaction comme méthode de contrôle du diagnostic et du traitement de la syphilis*.
- Milian** — « Principes du traitement de la syphilis », *Journal médical français*, 1922.
- « Mercure et bismuth », *Revue internationale de médecine et de chirurgie*, 1922, p. 151.
- Mutermilch.** — « L'application des réactions d'opacification au séro-diagnostic de la syphilis », *Presse méd.*, 1^{er} septembre 1926.
- « La technique du séro-diagnostic de la syphilis actuellement employée à l'Institut Pasteur à Paris », *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1924.
- Muterlich et Nicolau.** — *Compte-rendu de la Soc. de biologie*, 1925, p. 1497.
- Ravaut.** — *Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux*, 1910, p. 613.
- *La tribune méd.*, 1911.
- « Arséno-résistance au cours du traitement de la syphilis par l'arséno-benzol. Conséquences pratiques », *Soc. Méd. hôp.*, 1910.
- Savigny.** — *Traitement arséno-bismuthique, accidents cutanés*, Thèse de Paris, 1929.
- Sazerac et Levaditi.** — *Compte-rendu à l'Académie des sciences*, t. 2, p. 1391.
- *Compte-rendu à la Société de biologie*, 1922, t. 86, p. 817.
- Sezary.** — « Traitement arsénio-bismuthique de la syphilis », *Pratique médicale française*, juillet 1925.
- Sezary et Pomaret.** — « Principe du traitement arsénio-bismuthique de la syphilis », *Progrès médical*, 25 janvier 1922.
- Sezary.** — *Le traitement de la syphilis*, Masson, édit. 1930.
- Société française de dermatologie et de syphiligraphie, Bulletins de 1926 à 1936.*

Vernes. — *Les étapes de la syphilimétrie de 1909 à 1922.*

— *Une sérologie précise éclaire le traitement de la syphilis,* 1922.

— *Atlas de syphilimétrie, les conditions expérimentales de l'extinction de la syphilis,* 1921.

Wallon. — *Le bismuth dans le traitement de la syphilis,* Thèse, Paris 1923.

Weissenbach, Martineau et Brocard (H.). — « Syphilis floride avec réactions de Bordet-Wasserman, de Hecht, de Desmoulières négatives, mais avec réactions de Vernes et de Kahn positives. Dissociation des réactions sérologiques », *Bulletin Société française de Derm. et Syphilis*, mars 1936.

TABLE DES MATIÈRES

<i>Avant-propos</i>	13
<i>Introduction</i>	14
<i>Les médicaments utilisés</i>	23
<i>La posologie</i>	25
Nos malades	27
<i>Observations</i>	31
Syphilis primaire	31
Syphilis secondaire	41
Syphilis tertiaire	53
Hérédo-syphilis	58
<i>Discussion des observations</i>	61
<i>Conclusion</i>	69
<i>Bibliographie</i>	71

